Nicht f. d. Austausch

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Berlin
Direktor: Prof. Dr. Heubner

Wirkung und Verhalten von Phanodorm und Noctal bei chronischer Zufuhr.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der

Medizinischen Doktorwürde

an der

Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin

vorgelegt von

Alfons Krautwald

aus Breslau.

Tag der Promotion: 8. September 1937.

Druck von Friedr. Vieweg & Sohn A.-G., Braunschweig.

M 271

Gedruckt mit Genehmigung

der

Medizinischen Fakultät der Universität Berlin.

Dekan: Prof. Dr. R. Siebeck

Referent: Prof. Dr. W. Heubner.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

NAUNYN-SCHMIEDEBERGS

ARCHIV

FÜR

EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE

UND

PHARMAKOLOGIE

UNTER MITWIRKUNG VON

C. AMSLER-RIGA, G. BARKAN-DORPAT, B. BEHRENS-KIEL, U. G. BIJLSMA-UTRECHT, J. BOCK-KOPENHAGEN, E. BÜRGI-BERN, M. CLOETTA-ZÜRICH, F. EICHHOLTZ-HEIDELBERG, O. EICHLER-BRESLAU, PH. ELLINGER, H. FISCHER-ZÜRICH, F. FLURY-WÜRZBURG, H. FREUND, E. FREY-GÖTTINGEN, H. FÜHNER-BONN, O. GROS-LEIPZIG, F. HAFFNER-TÜBINGEN, W. HEUBNER-BERLIN, F. HILDEBRANDT-GIESSEN, B. V. ISSEKUTZ-SZEGED, C. JACOBJ-TÜBINGEN, S. JANSSEN-FREIBURG, A. JARISCH-INNSBRUCK, A. JODLBAUR-MÜNCHEN, E. KEESER-HAMBURG, F. KÜLZ-FRANKFURT A. M., E. LAQUEUR-AMSTERDAM, L. LENDLE-MÜNSTER I. W., W. LIPSCHITZ-ISTANBUL, O. LOEWI-GRAZ, G. MANSFELD-PÉCS, H. H. MEYER-WIEN, E. P. PICK-WIEN, J. POHL-HAMBURG, O. RIESSER, C. G. SANTESSON-STOCKHOLM, K. SCHÜBEL-ERLANGEN, J. SCHÜLLER-KÖLN, E. STARKENSTEIN-PRAG, P. WELS-GREIFSWALD

SOWIE

H. BOHNENKAMP-FREIBURG, H. EPPINGER-WIEN, E. GRAFE-WÜRZBURG, F. MORITZ-KÖLN, FR. V. MÜLLER-MÜNCHEN, O. MÜLLER-TÜBINGEN, C. OEHME-HEIDELBERG, A. SCHWENKENBECHER-MARBURG, R. SIEBECK-BERLIN, W. STEPP-MÜNCHEN, S. THANNHAUSER-BOSTON, K. F. WENCKEBACH-WIEN

HERAUSGEGEBEN VON

DR. L. KREHL † UND DR. W. STRAUB

EMER. PROF. DER SPEZIELLEN PATHOLOGIE UND THERAPIE IN HEIDELBERG

PROF. DER PHARMAKOLOGIE IN MÜNCHEN

Sonderdruck aus 186. Band, 4./5. Heft

A. Krautwald:

Wirkung und Verhalten von Phanodorm und Noctal bei chronischer Zufuhr

BERLIN

VERLAG VON F. C. W. VOGEL

1937

Das

„Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie“

erscheint zwanglos in einzelnen Heften, die zu Bänden von 45—48 Bogen zusammengestellt werden. Der Preis des Bandes beträgt RM 58.—.

Die Arbeiten erscheinen in der Regel in der Reihenfolge des Einlaufs bei der Redaktion. Manuskripte mit drucktechnischen Schwierigkeiten oder solche von besonders großem Umfang können zurückgestellt werden.

Der Autor erhält einen Unkostenersatz von RM 20.— für den 16seitigen Druckbogen, jedoch im Höchstfalle RM 30.— für eine Arbeit.

Bei Arbeiten aus Instituten, Kliniken usw. ist eine Erklärung des Direktors oder eines Abteilungsleiters beizufügen, daß er mit der Publikation der Arbeit aus dem Institut bzw. der Abteilung einverstanden ist und den Verfasser auf die Aufnahmebedingungen aufmerksam gemacht hat.

Es wird ausdrücklich darauf aufmerksam gemacht, daß mit der Annahme des Manuskripts und seiner Veröffentlichung durch den Verlag das ausschließliche Verlagsrecht für alle Sprachen und Länder an den Verlag übergeht, und zwar bis zum 31. Dezember desjenigen Kalenderjahres, das auf das Jahr des Erscheinens folgt. Hieraus ergibt sich, daß grundsätzlich nur Arbeiten angenommen werden können, die vorher weder im Inland noch im Ausland veröffentlicht worden sind, und die auch nachträglich nicht anderweitig zu veröffentlichen der Autor sich verpflichtet.

Die Mitarbeiter erhalten von ihren Arbeiten 40 Sonderdrucke unentgeltlich. Weitere 160 Exemplare werden, falls bei Rücksendung der 1. Korrektur bestellt, gegen eine angemessene Entschädigung geliefert. Darüber hinaus gewünschte Exemplare müssen zum Bogennettopreise berechnet werden. Mit der Lieferung von Dissertationsexemplaren befaßt sich die Verlagsbuchhandlung grundsätzlich nicht; sie stellt jedoch den Doktoranden den Satz zur Anfertigung der Dissertationsexemplare durch die Druckerei zur Verfügung.

Manuskripte sind zu senden an: Herrn *Professor Dr. W. Straub, München 2 SW, Nußbaumstr. 28.*

Verlagsbuchhandlung F. C. W. Vogel, Berlin W 9, Linkstraße 22/24.

Aufnahmebedingungen.

I. Sachliche Anforderungen.

1. Der Inhalt der Arbeit muß dem Gebiet der Zeitschrift angehören.

2. Die Arbeit muß wissenschaftlich wertvoll sein und Neues bringen. Bloße Bestätigungen bereits anerkannter Befunde können, wenn überhaupt, nur in kürzester Form aufgenommen werden. Dasselbe gilt von Versuchen und Beobachtungen, die ein positives Resultat nicht ergeben haben. Arbeiten rein referierenden Inhalts werden abgelehnt, vorläufige Mitteilungen nur ausnahmsweise aufgenommen. Polemiken sind zu vermeiden, kurze Richtigstellung der Tatbestände ist zulässig. Aufsätze spekulativen Inhalts sind nur dann geeignet, wenn sie durch neue Gesichtspunkte die Forschung anregen.

II. Formelle Anforderungen.

1. Das Manuskript muß leicht leserlich geschrieben sein. Die Abbildungsvorlagen sind auf besonderen Blättern einzuliefern. Diktierte Arbeiten bedürfen der stilistischen Durcharbeitung zwecks Vermeidung von weitschweifiger und unsorgfältiger Darstellung. Absätze sind nur zulässig, wenn sie neue Gedankengänge bezeichnen.

2. Die Arbeiten müssen *kurz* und in gutem Deutsch geschrieben sein. Ausführliche historische Einleitungen sind zu vermeiden. Die Fragestellung kann durch wenige Sätze klargelegt werden. Der Anschluß an frühere Behandlungen des Themas ist durch Hinweis auf die letzten Literaturzusammenstellungen (in Monographien, „Ergebnissen“, Handbüchern) herzustellen.

3. Der Weg, auf dem die Resultate gewonnen wurden, muß klar erkennbar sein; jedoch hat eine ausführliche Darstellung der Methodik nur dann Wert, wenn sie wesentlich Neues enthält.

4. Jeder Arbeit ist eine kurze Zusammenstellung (höchstens 1 Seite) der wesentlichen Ergebnisse anzufügen, hingegen können besondere Inhaltsverzeichnisse für einzelne Arbeiten nicht abgedruckt werden.

5. Von jeder Versuchsart bzw. jedem Tatsachenbestand ist in der Regel nur *ein* Protokoll (Krankengeschichte, Sektionsbericht, Versuch) im Telegrammstil als Beispiel in knappster Form mitzuteilen. Das übrige Beweismaterial kann im Text oder, wenn dies nicht zu umgehen ist, in Tabellenform gebracht werden; dabei müssen aber umfangreiche tabellarische Zusammenstellungen unbedingt vermieden werden. (Es wird empfohlen, durch eine Fußnote darauf hinzuweisen, in welchem Institut das gesamte Beweismaterial eingesehen oder angefordert werden kann.)

6. Die Abbildungen sind auf das Notwendigste zu beschränken. Entscheidend für die Frage, ob Bild oder Text, ist im Zweifelsfall die Platzersparnis. Kurze, aber erschöpfende Figurenunterschrift erübrigt nochmalige Beschreibung im Text. Für jede Versuchsart, jede Krankenbeschreibung, jedes Präparat ist nur *ein* gleichartiges Bild, Kurve u. ä. zulässig. Unzulässig ist die *doppelte* Darstellung in Tabelle *und* Kurve. *Farbige* Bilder können nur in seltenen Ausnahmefällen Aufnahme finden, auch wenn sie wichtig sind. Didaktische Gesichtspunkte bleiben hierbei außer Betracht, da die Aufsätze in den Archiven nicht von Anfängern gelesen werden.

7. Literaturangaben, die nur im Text berücksichtigte Arbeiten enthalten dürfen, erfolgen ohne Titel der Arbeit nur mit Band-, Seiten-, Jahreszahl, Titelangabe nur bei Büchern.

8. Die Beschreibung von Methodik, Protokollen und anderen weniger wichtigen Teilen ist für *Kleindruck* vorzumerken. Die Lesbarkeit des Wesentlichen wird hierdurch gehoben.

9. Das Zerlegen einer Arbeit in mehrere Mitteilungen zwecks Erweckung des Anscheins größerer Kürze ist unzulässig.

10. Doppeltitel sind aus bibliographischen Gründen unerwünscht. Das gilt insbesondere, wenn die Autoren in Ober- und Untertitel einer Arbeit nicht die gleichen sind.

11. An *Dissertationen*, soweit deren Aufnahme überhaupt zulässig erscheint, werden nach Form und Inhalt dieselben Anforderungen gestellt wie an andere Arbeiten. Danksagungen an Institutsleiter, Dozenten usw. werden nicht abgedruckt. Zulässig hingegen sind einzeilige Fußnoten mit der Mitteilung, wer die Arbeit angeregt und geleitet oder wer die Mittel dazu gegeben hat. *Festschriften*, *Habilitationsschriften* und *Monographien* gehören nicht in den Rahmen einer Zeitschrift.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Berlin.

Wirkung und Verhalten von Phanodorm und Noctal bei chronischer Zufuhr.

Von

A. Krautwald.

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 10. April 1937.)

I.

Nachdem in der vorstehenden Arbeit mit H. Oettel* zusammen in chronischen Veronal- und Luminalversuchen bei Hunden zwar Gewöhnungs-, aber keinerlei Abstinenzerscheinungen beobachtet worden waren, wurden auch mit Phanodorm und Noctal, zwei Mitteln mit vorwiegend rascher Wirkungsweise und nur geringer Kumulationsgefahr, chronische Tierversuche vorgenommen und die Frage der Gewöhnung an diese Mittel und der Abstinenz nach deren Entziehung untersucht. Auch für Phanodorm und Noctal wurde die Schnelligkeit des Abbaues durch quantitative Untersuchung der Ausscheidung geprüft und in Beziehung zu den beobachteten Wirkungen gesetzt.

II. Methodik.

Die allgemeinen Versuchsbedingungen und Analysen des Harns sind in der genannten Arbeit* ausführlich geschildert. Die Wirkung von Phanodorm und Noctal wurde an je 2 Hunden untersucht. Die Tiere erhielten das Schlafmittel täglich in allmählich größer werdenden Dosen, und zwar Phanodorm meist als Phanodorm-Calcium durch Magensonde in einer Aufschwemmung von 100—200 ccm lauwarmen Wassers, Noctal gleichfalls durch Magensonde, längere Zeit aber auch eingehüllt in Fleischklößen.

Bei den Versuchen zur Isolierung der in den gewonnenen Extrakten enthaltenen Substanzen waren die unverändert ausgeschiedenen Schlafmittel und Abbaukörper derselben, sowie die daneben enthaltene verunreinigende Substanz mittels der fraktionierten Sublimation qualitativ gut voneinander zu trennen.

Die quantitative Trennung jedoch stieß auf erhebliche Schwierigkeiten. Auf Grund verschiedener Löslichkeit, wie dies von Fretwurst, Halberkann und Reiche[3] angegeben wurde, war es jedenfalls nicht möglich, eine quantitative Trennung beider Stoffe vorzunehmen.

In Ermangelung einer genaueren Methode bediente ich mich der fraktionierten Sublimation. Der Verlust, der bei der Sublimation von etwa 10 mg auftritt, beträgt mindestens 10%. Daher wurde eine Trennung der Substanzen nur in einigen

* Krautwald u. Oettel: siehe vorstehende Arbeit S. 498.

Extrakten jeder Periode vorgenommen. Der Verlust von 10% ist in den angegebenen Werten durch entsprechende Korrektur berücksichtigt worden.

Zur exakten quantitativen Trennung der aus dem Harn von Noctaltieren gewonnenen verschiedenen Substanzen kam die indirekte Methode des Bromnachweises zur Anwendung. Nachdem in den Ätherauszügen qualitativ nur unverändert ausgeschiedenes Noctal und ein Abbaukörper desselben durch fraktionierte Sublimation und anschließende Schmelzpunktbestimmung nachgewiesen waren, wurde mittels der von Leipert[4] angegebenen Bestimmungsmethode für kleinste Brommengen auf Brom analysiert. Die Leipertsche Methode ermöglichte, bei einem Gehalt der jeweils zu untersuchenden 5 ccm noctalhaltigen, wässerigalkalischen, extrakthaltigen Lösung von 200 γ Brom aufwärts mit einem Verlust von nur 1—2% zu arbeiten. Zur vollständigen Veraschung der zu untersuchenden noctalhaltigen Extrakte war es nötig, den Chromsäurezusatz auf 12—14 g zu erhöhen.

Zwei oder drei Extrakte aufeinanderfolgender Tage wurden in halogenfreier 1%iger NaOH gelöst, in einem 25-ccm-Meßkolben aufgefüllt und davon 5 ccm nach der Leipertschen Methode untersucht. Aus der darin gefundenen Brommenge wurde der Bromgehalt der zusammen gelösten Extrakte errechnet. Nach Umrechnung auf die Gesamtschlafmittelausscheidung wurde aus den so gefundenen Bromwerten die Noctalausscheidung (entsprechend 1 mg Brom = 3,62 mg Noctal) bestimmt.

Bei vorgenommenen Kontrollbestimmungen von Noctal als Brom im Urin trat ein Verlust von höchstens 5% auf.

III. Versuchsergebnisse.

1. Phanodormversuche.

Dem chronischen Versuch ging eine einmalige Gabe von 100 mg/kg Phanodorm voraus, deren Ausscheidung im Urin verfolgt wurde.

A. Akuter Versuch.

Ein 13,7 kg schwerer, gesunder, schon älterer Hund erhielt am 21. I. 1936 morgens 1,37 g Phanodorm in Fleisch. Wirkung der einmaligen Gabe siehe Protokoll 1.

Protokoll 1.

Stunde nach der Eingabe	Wirkung einer einmaligen Phanodormgabe von 100 mg/kg
1,5	Als erste wahrnehmbare Wirkung Erregungszustände; unsicherer breitbeiniger Gang; zunehmende Gleichgewichtsstörungen; Seitenlage.
5	Seitenlage, kein Schlaf. Beim Versuch zu laufen schweres Taumeln und mehrfaches Zubodenstürzen. Reflexerregbarkeitssteigerung, Hypertonie der Muskulatur.
7	Zustand schwerster Benommenheit.
10	Beginn ruhigen, tiefen Schlafes.
24	Deutliche Nachwirkungen in Form von Benommenheit und Gleichgewichtsstörungen. Reaktionsvermögen noch herabgesetzt. Muskulatur hypertonisch, Reflexe wieder normal.
48	Nachwirkungen klingen ab.
60	Schlafmittelwirkung nicht mehr nachweisbar.

B. Chronische Versuche.

a) Hund 1.

Nach Beendigung der Ausscheidung der einmaligen Gabe erhielt derselbe Hund vom 5. II. 1936 ab laufend Phanodorm in allmählich steigenden Mengen, und zwar durch Sonde, da Phanodorm enthaltendes Fleisch nicht mehr gefressen wurde. Einzelheiten dieses chronischen Versuches sind aus dem Versuchsprotokoll 2 zu ersehen.

Protokoll 2.

Datum ab	Versuchswoche	Täglich eingegebenes Phanodorm in mg/kg	Verhalten des Hundes während des chronischen Phanodormversuches
5. II. 1936	1	75	An den ersten beiden Tagen kein Schlaf. Wirkungen und Nachwirkungen nach 24 Stunden ähnlich denen der einmaligen Gabe. Reflexe normal. Nach anfänglicher Kumulation allmählich länger und tiefer werdender Schlaf (siehe auch Abb. 1); dem parallel Schwächerwerden der Nachwirkungen. 0,8 kg Gewichtsverlust.
10. II.	1	92	Längere Schlafdauer.
12. II.	2	115	Hypnotische Wirkung schon nach einer halben Stunde in Form schnell zunehmender Benommenheit und Ataxie zu beobachten. 1 Stunde nach Eingabe tiefer Schlaf. Muskulatur war auffallend hypertonisch (Extremitäten während des Schlafes krampfhaft an den Rumpf gezogen; Fibrilläre Zuckungen der Muskulatur). Reflexerregbarkeit leicht gesteigert. Schlafdauer 7 bis 8 Stunden. Danach 3 Stunden lang anhaltende, schwerste Benommenheit und Ataxie.
	3	115	Tonus der Muskulatur während des Schlafes wieder normal. Schmerzreaktionen während des Schlafes vorhanden, sonst status idem wie in der 2. Woche.
	5	115	Kaum noch Nachwirkungen kurz vor einer neuen Schlafmittelgabe. Schlafdauer um 2 Stunden gesunken. Schnelleres Erholen von der hypnotischen Wirkung.
10. III.	5	135	Verstärkung des hypnotischen Effektes. Wieder länger anhaltender Schlaf, stärker ausgeprägte Nachwirkungen.
	8	135	Gewöhnung an die letzte Dosissteigerung. Leichtere Nachwirkungen. Gangstörungen wurden geringer. Absinken der Tagesschlafdauer. Eine leichte Darminfektion überstand der Hund bei gleichbleibender Dosis gut.

Protokoll 2 (Fortsetzung).

Datum ab	Versuchswoche	Täglich eingegebenes Phanodorm in mg/kg	Verhalten des Hundes während des chronischen Phanodormversuches
	11	135	Schlafmittelwirkung ist im Vergleich zur 8. Versuchswoche eher etwas stärker geworden. Es schien die Grenze erreicht zu sein, bei welcher der Hund eben noch den Abbau und die Ausscheidung des Schlafmittels ohne stärkere Dekompensationserscheinungen ermöglichen konnte. Wie sonst nur nach Dosissteigerungen waren auch jetzt wieder mehrfach fibrilläre Zuckungen der Muskulatur wahrnehmbar. Passive Bewegungen waren wegen der wieder aufgetretenen Hypertonie nur gegen einen gewissen Widerstand auszuführen. Die Reflexerregbarkeit war normal.
	14	135	Status idem wie in der 11. Woche. Hund war gesund und fraß gut.

Phanodormentziehung.

Nach 14wöchiger Versuchsdauer, während der insgesamt 149,5 g Phanodorm eingegeben waren, wurde am 12. V. das Schlafmittel entzogen. Die Nachwirkungen der letzten Gabe klangen im Laufe des ersten schlafmittelfreien Tages langsam ab. Während der 2 nächsten Tage machte das Tier einen relativ frischen Eindruck. Auffällig war ein am 3. und 4. Tage häufig zu beobachtendes Gähnen. Der Hund fraß in den ersten Tagen der Entziehung nur sehr wenig; die Urinmengen sanken auf Tagesmengen von 200 ccm im Mittel. Am 6. Tage nach der Entziehung machte das Tier einen leicht matten Eindruck. Die rektal gemessenen Temperaturen waren normal. Noch am gleichen Tage war an der rechten Hornhaut eine feine, hauchartige Trübung zu beobachten.

Die Iris wurde am nächsten Tage leicht verwaschen. Die Konjunktiven beider Augen waren gering entzündet. Am folgenden Tage, eine Woche nach der letzten Schlafmittelgabe, war am rechten Auge die Hornhaut dicht weiß, getrübt. Auch am linken Auge trat noch am selben Tage eine zunächst feine Trübung der Hornhaut auf. Am nächsten Morgen war der Hund auf beiden Augen blind. Es handelte sich um eine beidseitige, tiefe Hornhauttrübung, die auch von fachärztlicher Seite bestätigt wurde.

10 Tage nach der letzten Schlafmittelgabe begann das erblindete Tier wieder besser zu fressen und den in der Zeit nach der Entziehung erlittenen Gewichtsverlust von 0,8 kg wieder aufzuholen. Gleichzeitig stiegen die Urinmengen wieder an. Abgesehen von der Erblindung machte der Hund einen gesunden Eindruck.

14 Tage nach dem Auftreten der Hornhauttrübungen begann sich die linke Cornea wieder langsam aufzuhellen. Nach drei weiteren Tagen war diese wieder klar und durchsichtig. Auch die rechte Hornhaut, an der die Trübung zuerst und in stärkerem Maße aufgetreten war, hellte sich wieder etwas auf. Auf diesem Auge blieb das Tier jedoch blind. Der Hund machte sonst einen gesunden Eindruck.

Zwecks Untersuchung der Organe wurde das Tier 5 Wochen nach der Schlafmittelentziehung getötet.

Sektionsbefund von Hund 1.

Makroskopisch war außer der rechtsseitigen, tiefen Hornhauttrübung kein pathologischer Befund zu erheben. In den histologischen Schnitten von Lunge, Leber, Nieren, Herz und Milz fanden sich keine krankhaften Veränderungen. Der Fettschnitt der Leber ließ eine geringe, feinkörnige Verfettung erkennen.

b) Hund 2.

Bei dem zweiten, etwa $1^1/_2$ Jahre alten, 12 kg schweren Hunde betrug die Versuchsdauer 10 Wochen, innerhalb der täglich 80 mg/kg gegeben wurden. Die eingegebene Gesamtmenge betrug 78 g Phanodorm. Die Schlafmittelausscheidung im Urin wurde bei diesem Tier nur während der Tage vor und nach der Entziehung verfolgt.

In gleicher Weise wie bei dem Phanodorm-Hund 1 konnte ebenfalls ein allmähliches Unwirksamerwerden des Schlafmittels beobachtet werden. Nach Entzug des Phanodorms traten auch bei Hund 2 keine Erregungserscheinungen oder gar Krämpfe auf. Die Wirkung der letzten Schlafmittelgabe klang im Laufe des nächsten Tages rasch ab. Der Hund ließ während der Entziehungsperiode keinerlei Gesundheitsstörungen erkennen. Er fraß unverändert gut und zeigte nur wie Phanodorm-Hund 1 am zweiten und dritten Tage nach der letzten Phanodormgabe auffallend häufiges Gähnen.

Vergleich der Wirkung von Phanodorm und Phanodorm-Calcium.

Zum Vergleich der Wirkung des reinen Phanodorms und dessen Calciumsalzes bekam Hund 3 14 Tage lang 80 mg/kg reines Phanodorm, Hund 4, der annähernd dasselbe Gewicht hatte, über die gleiche Zeit die entsprechende Menge Phanodorm-Calcium.

Beide Hunde zeigten keinen Unterschied in ihrem Verhalten. Bei beiden ließ die Muskulatur in der ersten Woche deutliche Spasmen und häufig fibrilläre Zuckungen erkennen. Im Laufe der zweiten Woche wurde der Muskeltonus bei beiden Tieren wieder regelrecht; es war kein Unterschied in der Wirkung von Phanodorm und dessen Calciumsalz festzustellen.

Phanodormausscheidung.

a) Im akuten Versuch.

Von den einmalig eingegebenen 1,37 g Phanodorm wurden nur 172,92 mg, d. s. 12,6%, wieder ausgeschieden. Der Urin wurde 8 Tage lang auf Schlafmittelausscheidung untersucht. Diese war jedoch am 3. Tage des Versuchs praktisch beendet. Am 4. Tage waren nur noch minimale Mengen mittels Mikrosublimation und der von Heinz Oettel[5] modifizierten, von Koppanyi[6] ausgebauten Zwikker[7]-Reaktion nachweisbar.

b) Im chronischen Versuch.

Abb. 1 zeigt die Schlafmittelausscheidung von Hund 1 während des chronischen Versuchs.

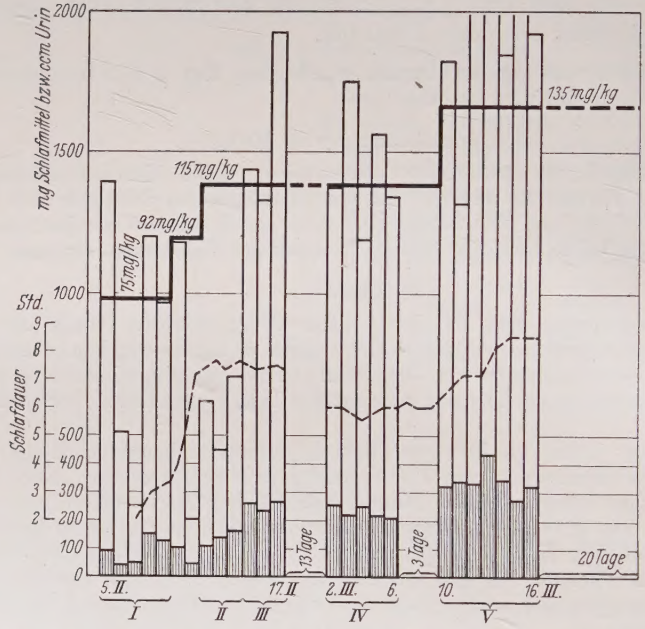

Abb. 1. Phanodormausscheidung im chronischen Versuch. (Bedeutung der Klammern mit römischen Ziffern s. Text.)

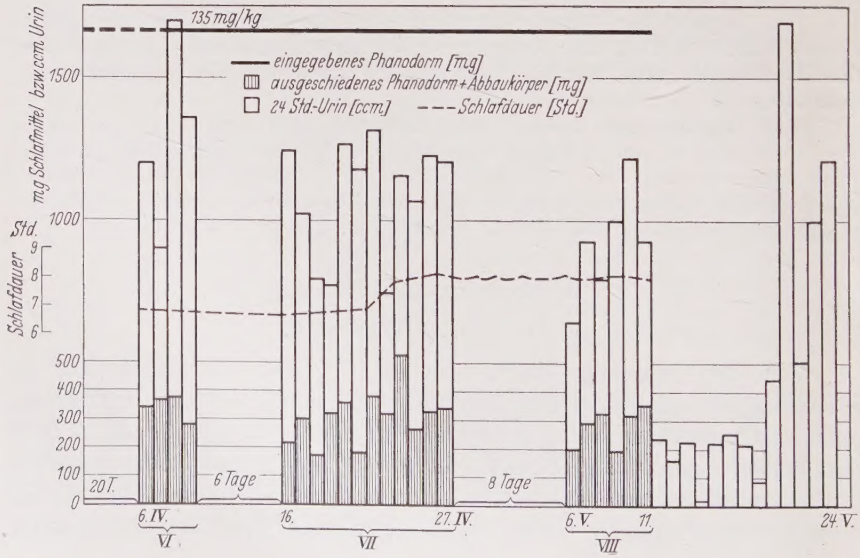

Abb. 1a. (Fortsetzung von Abb. 1.)

Die jeweils in 24 Stunden ausgeschiedenen Urinmengen sind in hellen, die darin wiedergefundenen Schlafmittelmengen in schwarzen Säulen dargestellt. Mehrere Tagesausscheidungen wurden zu Perioden zusammengefaßt und aus diesen die mittlere Schlafmittelausscheidung errechnet. Die Perioden sind auf der Abszisse gekennzeichnet und fortlaufend mit römischen Ziffern numeriert.

Die mittleren Ausscheidungswerte sind in Tabelle 1 eingetragen, in der auch die Ausscheidung zu der täglich eingegebenen Phanodormmenge in Prozenten zum Ausdruck gebracht ist.

Tabelle 1.

Periode Nr.	Versuchswoche	Täglich eingegebene Phanodormmenge in g	Anzahl zu einer Periode zusammengefaßter Tage	Tägliche mittlere Phanodormausscheidung (Phanodorm + Abbaukörper)	
				in mg	in %
I	1	0,98	5	87	8,9
II	2	1,38	3	133	9,6
III	2	1,38	3	250	18,1
IV	4	1,38	5	231	16,7
V	5	1,67	7	338	20,2
VI	9	1,67	4	333	19,9
VII	11—12	1,67	12	314	18,8
VIII	14	1,67	6	285	17,0

Auffällig ist die in den ersten 10 Tagen im Vergleich zu allen folgenden Werten relativ geringe Ausscheidung. Von der zweiten Versuchswoche ab ist die prozentuale Gesamtausscheidung ziemlich konstant.

Die Tagesausscheidung ließ keine Abhängigkeit von den Urinmengen erkennen.

Während im akuten Versuch die Ausscheidung drei Tage dauerte, war zu Ende des chronischen Versuchs nach Entzug des Phanodorms die Ausscheidung noch innerhalb der ersten 24 Stunden beendet. Auch bei Phanodorm-Hund 2 war die tägliche Ausscheidung, die bei diesem Tier in der letzten Woche im Mittel 16% betrug, noch innerhalb der ersten 24 Stunden beendet.

In den einzelnen, aus verschiedenen Perioden untersuchten Urinextrakten fand sich stets neben unverändertem Phanodorm ein schon von Fretwurst, Halberkann und Reiche[3] als Äthyl-cyclohexenonyl-barbitursäure beschriebener Abbaukörper.

Phanodorm wurde durch seinen Schmelzpunkt von 169—171° identifiziert.

Der Abbaukörper sublimierte gut bei einer Temperatur von 160° ab in weißen, nadelförmigen Kristallen und schmolz regelmäßig bei 220—222°.

Das Verhältnis der ausgeschiedenen Menge reinen Phanodorms zur Gesamtausscheidung zeigt Tabelle 2. Diese zeigt, daß die Ausscheidung unveränderten Phanodorms sich während verschiedener Versuchszeiten

nicht wesentlich ändert; das Ansteigen der Gesamtausscheidung von der VI. Periode ab kommt durch eine vermehrte Abbaukörperausscheidung zustande.

Tabelle 2.

Untersucht je 1 Urinextrakt aus Periode	Täglich eingegebenes Phanodorm in g	Gesamtausscheidung (Phanodorm + Abbaukörper		Unverändert ausgeschiedenes Phanodorm		Abbaukörperausscheidung	
		in mg	in %	in mg	in %	in mg	in %
I	0,98	90	**9,0**	31	**3,1**	59	**5,9**
II	1,39	157	**11,3**	30	**2,1**	127	**9,2**
VI	1,67	362	**21,6**	39	**2,3**	323	**19,3**
VIII	1,67	292	**17,4**	33	**1,9**	259	**15,5**

2. Noctalversuche.

Chronischer Versuch.

a) Hund 5.

Vom 4. XII. 1935 ab erhielt ein 10 kg schwerer Hund täglich $4^1/_2$ Monate lang Noctal durch Schlundsonde. Die täglich eingegebenen Dosen und das Verhalten des Tieres sind aus Protokoll 3 zu ersehen.

Protokoll 3.

Datum ab	Versuchswoche	Tägl. Noctaleingabe in mg/kg	Verhalten des Hundes während des chronischen Noctalversuches
4. XII. 1935	1	50	Wirkungseintritt nach 15 Minuten. Wie bei den übrigen untersuchten Schlafmitteln anfangs kurzdauernde Erregung, danach zunehmende Gleichgewichtsstörungen. Nach weiteren 10 Minuten Beginn eines 6—7 Stunden dauernden tiefen Schlafes. Währenddessen außerordentlich gesteigerte Reflexerregbarkeit. Klonus an den Extremitäten. Mehrfach nach leichtem Beklopfen der Muskulatur tonisch-klonische Zuckungen auslösbar. Nach starkem Kneifen Abwehrreaktionen.
			1—2 Stunden nach dem Erwachen nur noch geringe Benommenheit.
			Im Gegensatz zu den Phanodormtieren waren am nächsten Morgen kaum noch Nachwirkungen zu erkennen. Verhalten, Gang, Tonus und Reflexerregbarkeit wieder normal.

Protokoll 3 (Fortsetzung).

Datum ab	Versuchswoche	Tägl. Noctaleingabe in mg/kg	Verhalten des Hundes während des chronischen Noctalversuches
	1	50	2. Versuchstag; Tagesschlafdauer nur noch 3 Stunden, während derer wiederum gesteigerte Reflexerregbarkeit; noch am Nachmittage des gleichen Tages machte der Hund wieder einen frischen Eindruck.
6. XII. 1935	1	75	3. Versuchstag. Nach Dosissteigerung keine Verlängerung der Schlafzeit.
	2	75	Hypnotische Wirkung beginnt etwa 10 Minuten nach der Eingabe, war aber schwach und äußerte sich nur in Benommenheit, Gleichgewichtsstörungen und gesteigerter Reflexerregbarkeit innerhalb 2—3 Stunden nach der Noctalgabe. Am Nachmittag noch geringe Unsicherheit beim schnellen Laufen.
14. XII. 1935	2	95	11. Versuchstag. Auch durch diese Dosissteigerung war kein Schlaf zu erzielen. Nur Ataxie, Benommenheit und Reflexsteigerung waren stärker ausgeprägt. Etwa 2 Stunden lang nach Noctalgabe Seitenlage in wachem Zustande mit herabgesetztem Reaktionsvermögen, danach schnelle Erholung.
	3	95	Hypnotische Wirkung auffallend abgeschwächt. Für einige Stunden nach Noctalgabe nur leichte Reflexerregbarkeitsstörung; Bewegungen bei schnellem Lauf etwas unsicher.
	7	95	Nur etwa 2 Stunden nach Noctalzufuhr schwache hypnotische Wirkung; während dieser Zeit lag das Tier ruhig im Käfig, reagierte gut und zeigte beim Laufen nur noch ganz geringe Tonusstörungen. Reflexe waren normal. Nachwirkungen am Nachmittag nur gering, am nächsten Morgen nicht mehr nachweisbar.
21. I. 1936	8	125	Hypnotische Wirkung anfangs stärker ausgeprägt als vor der Dosiserhöhung. Ataxie zuerst so schwer, daß das Tier bei Versuchen zu laufen mehrfach schwer zu Boden schlug. Kein Tagesschlaf. Schon nach einigen Tagen wieder deutliche Gewöhnung an die neue Dosis.
29. I. 1936	9	165	Diese Dosis (225% mehr als die Anfangsdosis), insgesamt 2 g Noctal, bewirkte einen leichten Schlaf von etwa 2—3 Stunden, währenddessen wieder Reflexerregbarkeitssteigerung. Nachwirkungen 24 Stunden nach der letzten Gabe noch nachweisbar.

Protokoll 3 (Fortsetzung).

Datum ab	Versuchswoche	Tägl. Noctaleingabe in mg/kg	Verhalten des Hundes während des chronischen Noctalversuches
	10	165	Noch leichter Schlaf von 2—3 Stunden. Reflexe wieder normal. Nachwirkungen nur noch am Nachmittag in Form leichter Bewegungsunsicherheit erkennbar.
	12	165	Noctaleingabe wieder durch Sonde (von 3. bis 11. Versuchswoche war Noctal in Fleisch eingegeben worden). Kein Wirkungsunterschied zu beobachten.
	14	165	Hund war gesund. Tagsüber kein Schlaf. Gewöhnung an Dosis 165 mg/kg. Am Abend stets wieder lebhaftes Verhalten, das keinen Verdacht auf eine Kumulation aufkommen ließ.
10. III. 1936	15	192	TäglicheGaben von 2,5 g Noctal erzielten in der ersten Woche einen 5stündigen Schlaf. Nach dem Erwachen bis zum nächsten Morgen anhaltende und deutlich stärkere Nachwirkungen als vor der Dosissteigerung.
	16	192	Deutliches Schwächerwerden der hypnotischen Wirkung auch nach dieser hohen Dosis. Nur noch 2—3 Stunden leichter Schlaf. Hund erholte sich am Nachmittag von der Schlafmittelwirkung, fraß gut, war in einem ausgezeichneten Gesundheitszustande und schien den Abbau des Schlafmittels ohne Schwierigkeiten vollziehen zu können. (Letzte Ausscheidungsuntersuchungen.)
	16	192	24 Stunden nach letzter Gabe keine Nachwirkungen mehr. Der Hund war zu dieser Zeit imstande, spontan in einen etwa 80 cm hohen Käfig zu springen.
28. III. 1936	17	192	Von dieser Zeit ab machte das Tier einen leicht kranken Eindruck, deshalb Aufenthalt in einem geräumigen Stall (aber in isolierter Box), in dem sich auch einige gerade zu dieser Zeit ebenfalls leicht an Durchfall erkrankte Hunde aufhielten. Der Hund fraß schlechter, Gewichtsabnahme, Husten, beidseitige Konjunktivitis. Die Nase war trocken und rissig; rectale Temperaturen gegen 39°; die täglichen Noctalgaben erzielten deutlich stärkere Wirkung; der Hund schlief bis zu 8 Stunden und erholte sich nicht mehr von der Schlafmittelgabe. Der Husten nahm während der nächsten Tage zu. Aus der Nase quoll dicker Eiter. Die Lidränder waren sehr entzündet und morgens verklebt. Nur noch geringe

Protokoll 3 (Fortsetzung).

Datum ab	Versuchswoche	Tägl. Noctaleingabe in mg/kg	Verhalten des Hundes während des chronischen Noctalversuches
			Nahrungsaufnahme; schwerer Durchfall; Urinmengen nicht mehr zu kontrollieren. Das Tier verfiel sichtlich, zeigte mühsame, bis zu 40/Min. beschleunigte Atmung. Im Urin Albumen, im Sediment waren reichlich Erythrocyten.
	17	192	Am fünften Tage der schweren Erkrankung rectale Temperatur 40°. Husten, Durchfall und die Entzündungserscheinungen an Nase und Augen waren noch schlimmer geworden. Die Erkrankung war so schwer, daß weitere Noctalgaben unzweifelhaft den sofortigen Tod zur Folge gehabt hätten; deshalb wurde am
3. IV. 1936	17,5	—	Am 3. April nach $17^1/_2$-wöchiger Versuchsdauer, während der insgesamt 192 g Noctal gegeben waren, letzte Schlafmitteleingabe.

Noctalentziehung.

Nach der Noctalentziehung bot der Hund keinerlei Erregungserscheinungen. Er lag kraftlos und schwer krank in seinem Käfig, schlief tagsüber nicht mehr und machte nach Abklingen der Wirkung der letzten Schlafmittelgabe am Abend und auch den nächsten Tag über einen wieder etwas frischeren Eindruck, fraß jedoch, wie auch schon an den letzten Tagen vor der Entziehung, nichts mehr. Das Tier wurde immer elender, Husten und Durchfall verschlimmerten sich noch, die Temperaturen blieben dauernd über 40°, die Atmung war unverändert beschleunigt. Auf Grund des Perkussions- und Auskultationsbefundes wurde eine Pneumonie in den Oberlappen angenommen. 14 Tage nach Entzug des Schlafmittels ging der Hund unter Zeichen zunehmender Atemnot und Kreislaufschwäche ein.

Sektionsbefund von Hund 5.

Lunge. Schwere eitrige Bonchitis und Tracheitis. In den Oberlappen, vereinzelt auch in den Unterlappen zahlreiche bronchopneumonische Herde. Leber. Ausgeprägte Dissoziation mit Erweiterung der Leberkapillaren. Im Fettschnitt diffuse, feinkörnige, fettige Degeneration. Niere. Außer einer Nephrose im Sinne einer trüben Schwellung kein krankhafter Befund zu erheben. Am Darm Zeichen chronischer Entzündung.

b) Hund 6.

Ein zweiter, etwa 13 kg schwerer Hund erhielt innerhalb von 7 Wochen insgesamt 62 g Noctal durch Sonde. Auch bei Hund 6 trat nach den ersten, etwa 80 mg/kg betragenden Dosen eine auffallend stark ausgeprägte Reflexübererregbarkeit und Klonusbereitschaft auf. Die Schlafdauer betrug in den ersten Tagen gegen 8 Stunden. Ebenso wie bei Hund 5 wurden die jeweiligen Dosen rasch weniger wirksam und riefen schon nach 8 Tagen keinen Schlaf mehr hervor. Drei Wochen nach Beginn des Versuchs, nach einer Gesamtgabe von erst 24,6 g Noctal, erkrankte

Hund 6 mit den gleichen Erscheinungen, wie sie bei Hund 5 geschildert sind. Die Erkrankung beider Tiere trat etwa zu derselben Zeit auf und zwar zu einem Zeitpunkt, an dem auch mehrere im Stall befindliche Hunde an einer wohl durch einen Futterschaden hervorgerufenen Darmstörung mit leichtem Durchfall litten.

Während die im Phanodormversuch stehenden und auch alle übrigen im Stall befindlichen Tiere sich aber bald wieder erholten, wurde auch Noctalhund 6 ebenso wie Hund 5 nicht wieder gesund. Hund 6 wurde getötet. Die Sektion ergab einen ähnlichen Befund wie bei Hund 5.

Noctalausscheidung.

a) Im akuten Versuch.

Die Untersuchung der Ausscheidung im Urin nach einer einmaligen Gabe wurde an zwei Hunden vorgenommen.

Noctalhund 5 hatte durch Sonde 0,75 g (75 mg/kg) erhalten. Die Ausscheidung war bei diesem Hund nach zwei Tagen beendet. Aus Tabelle 3 ist ersichtlich, daß die Gesamtausscheidung der einmaligen Gabe bei Hund 5 164 mg, d. s. 21,8%, betrug, von denen 16,9% auf den Abbaukörper, der Rest auf unverändert ausgeschiedenes Noctal entfielen.

Tabelle 3. Ausscheidung einer einmaligen Gabe von 750 mg Noctal bei Hund 5.

Tag	24-Std.-Urin in ccm	Extrakt aus 24-Std.-Urin		Brom in 24-Std.-Urinextrakt in mg	Aus Bromgehalt errechnete Noctalausscheidung*		Abbaukörperausscheidung (als Differenz)	
		in mg	in % zur eingegebenen Dosis		in mg	in %	in mg	in %
1	310	70	**9,3**	7,6	27	**3,7**	43	**5,6**
2	440	94	**12,5**	2,5	9	**1,2**	85	**11,3**
Summe	750	164	**21,8**	10,1	36	**4,9**	128	**16,9**

* 1 mg Brom = 3,62 mg Noctal.

Bei Hund 6, der 0,98 g (72 mg/kg) erhalten hatte, dauerte die Ausscheidung 3 Tage. Die Gesamtausscheidung betrug bei diesem Tier 217,39 = 22,1%. Trotz verschieden langer Ausscheidungszeit war die Gesamtausscheidung (Noctal + bromfreies Abbauprodukt) bei beiden Tieren die gleiche.

b) im chronischen Versuch.

Die Ausscheidung ist aus Abb. 2 und Tabelle 4 ersichtlich. Tabelle 4 enthält eine Übersicht der mittleren täglichen Ausscheidung während verschiedener Versuchswochen in Prozenten zu der täglichen eingegebenen Noctalmenge.

Tabelle 4.

Periode Nr.	Versuchswoche	Täglich eingegebenes Noctal in g	Anzahl zu Perioden zusammengefaßter Tage	Mittlere 24-Std.-Ausscheidung (Noctal + Abbaukörper) in mg	Desgleichen in % zur täglich eingegebenen Menge
I	1	0,5	2	139	27,8
II	1—2	0,75	8	151	20,0
III	2—3	1,0	7	250	25,0
IV	5	1,0	5	206	20,0
V	5—6	1,0	5	193	19,3
VI	6—7	1,0	5	194	19,4
VII	8	1,5	8	227	15,0
VIII	9	2,0	4	255	12,7
IX	10	2,0	1	270	13,5
X	11	2,0	1	252	12,6
XI	13	2,0	1	201	10,0
XII	14	2,0	5	127	6,4
XIII	15	2,5	6	260	10,4

Aus Abb. 2 geht hervor, daß abgesehen von den ersten Tagen nur relativ geringe Schwankungen zwischen den einzelnen 24-Stundenwerten der Schlafmittelausscheidung vorhanden waren.

Die Ausscheidung im Verhältnis zu der eingegebenen Menge war während Periode I, an den ersten beiden Tagen des Versuchs, am größten.

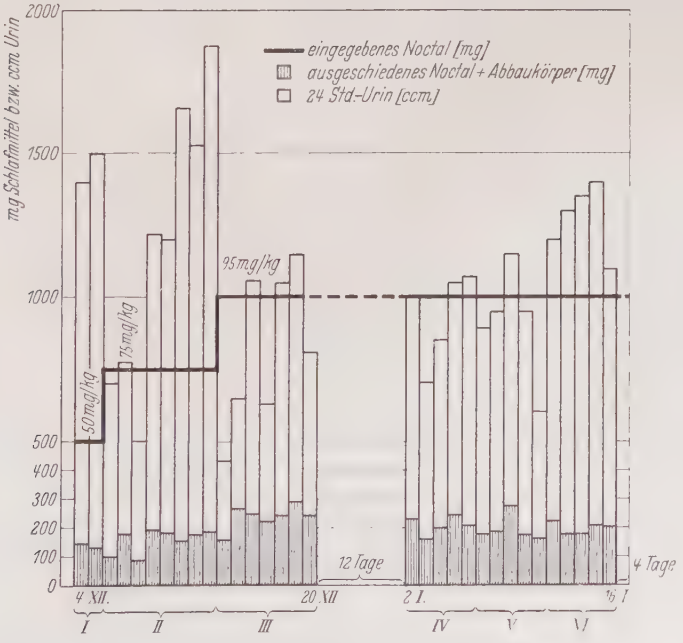

Abb. 2. Noctalausscheidung im chronischen Versuch.

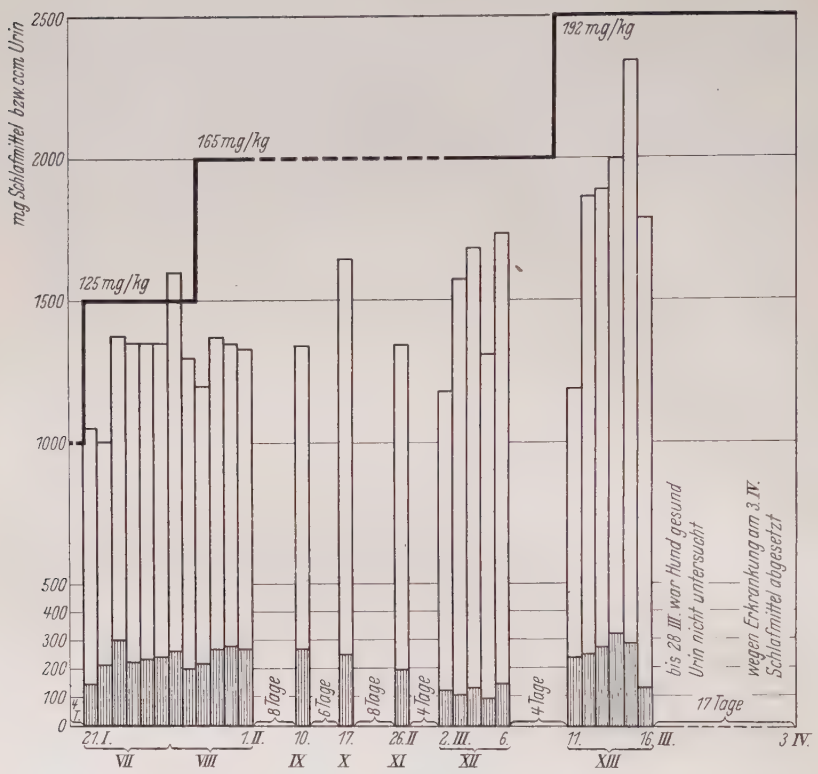

Abb. 2a. Fortsetzung von Abb. 2.

Von Periode III, der zweiten Versuchswoche ab, war ein allmähliches Absinken in der prozentualen Ausscheidung wahrzunehmen. Nach einer erneuten Dosissteigerung (Periode VII) stiegen die einzelnen Tageswerte absolut zwar etwas an, die Ausscheidung im Verhältnis zur eingegebenen Menge sank jedoch ab. Auch in späteren Perioden war ein weiteres Absinken der prozentualen Ausscheidung deutlich wahrnehmbar. Der Organismus schien demnach gelernt zu haben, das Schlafmittel in erhöhten Maße abzubauen. Wegen der Erkrankung des Hundes wurde die Ausscheidung nicht über die 15. Woche hinaus verfolgt.

Durch fraktionierte Sublimation war es möglich, aus allen untersuchten Extrakten zwei verschiedene Substanzen zu gewinnen. Die eine konnte durch ihren Schmelzpunkt von 180—181° als unverändert ausgeschiedenes Noctal identifiziert werden. Die zweite Substanz, ein Abbaukörper des Noctals, der den größten Teil der Extrakte ausmachte, sublimierte bei 160—180° gut und war auf den Objektträgern an seinen unregelmäßig gebildeten, meist aber nadelförmigen Kristallen zu erkennen. Dieser Abbaukörper schmolz bei 258—259°.

Der durch Brombestimmung in den Schlafmittelausscheidungen aufeinanderfolgender Tage gefundene Gehalt unveränderten Noctals schwankte

zwischen 3,6 und 0,8 % der eingegebenen Noctalmenge. Tabelle 5 enthält eine Übersicht über die prozentuale Ausscheidung des Abbaukörpers und des unverändert ausgeschiedenen Noctals.

Tabelle 5.

Periode Nr.	Versuchswoche	Anzahl zus. unters. Tagesextrakte	Noctaleingabe innerhalb entsprechender Tage in g	Gesamtausscheidung (Abbauprodukt + Noctal) in mg	Gesamtausscheidung (Abbauprodukt + Noctal) in % zur eingegebenen Dosis	Bromgehalt in Gesamtausscheidung in mg	Aus Bromgehalt errechnete Noctalausscheidung* in mg	Aus Bromgehalt errechnete Noctalausscheidung* in %	Abbaukörperausscheidung (als Differenz) in mg	Abbaukörperausscheidung (als Differenz) in %
I	1	2	1,0	278	**27,8**	10	36	**3,6**	242	**24,2**
III	3	3	3,0	866	**28,8**	17	61	**2,0**	805	**26,8**
IV	5	3	3,0	588	**19,6**	10	36	**1,2**	552	**17,2**
VI	6—7	3	3,0	579	**19,3**	9	33	**1,1**	546	**18,2**
VII	8	3	4,5	687	**15,2**	16	58	**1,3**	629	**13,9**
VIII	9	3	6,0	822	**13,7**	23	83	**1,4**	739	**12,3**
XII	13	3	6,0	386	**6,4**	13	47	**0,8**	339	**5,6**
XIII	15	3	7,5	880	**11,7**	29	105	**1,4**	775	**10,3**

* 1 mg Brom = 3,62 mg Noctal.

In Periode XII, der 13. Versuchswoche, findet sich prozentualiter der tiefste Wert für unverändert ausgeschiedenes Noctal. Die Untersuchung fiel in eine Periode, in der auch die Gesamtausscheidung am geringsten war. Das Verhältnis von unverändert ausgeschiedenem Noctal zu der Gesamtausscheidung blieb im großen und ganzen unverändert.

Bei einem weiteren mit Noctal behandelten Tiere (Hund 7) wurde die Frage der Bromausscheidung untersucht: Nach 14tägiger Gabe von insgesamt 21,6 g Noctal wurden während weiterer Noctalzufuhr an 5

Tabelle 6.

Tag	Täglich eingegebenes Noctal in g	Darin enthaltenes Brom in mg*	24-Std.-Urin in ccm	In 5 ccm gefundenes Brom in mg	Bromgehalt im 24-Std.-Urin in mg	Bromausscheidung in % zur täglich eingegebenen Brommenge
3. VII.	1,5	414	1500	1,08	324	78,4
4. VII.	1,5	414	1200	1,24	298	72,0
5. VII.	1,5	414	1100	1,14	251	60,6
6. VII.	1,5	414	1000	1,54	308	74,6
7. VII.	1,5	414	1100	1,22	268	64,7

* 1 g Noctal = 0,276 g Brom.

aufeinanderfolgenden Tagen je 5 ccm Urin der 24-Stunden-Menge untersucht und daraus die Gesamtbromausscheidung errechnet (siehe Tabelle 6).

Die im 24-Stunden-Urin an den untersuchten Tagen gefundene Menge Brom schwankte zwischen 60,6 und 78,4 % des täglich im Noctal ein-

gegebenen Broms. Brombestimmungen im Urin, in dem gleichen, jedoch mit Äther extrahierten Urin und dem entsprechenden Rohextrakt ergaben, daß das ausgeschiedene Brom zu 97—98 % anorganisches Bromid war.

IV. Besprechung der Versuchsergebnisse.

Eine Gewöhnung an **Phanodorm** im Sinne einer Abnahme der Wirksamkeit anfangs wirksamer Dosen konnte bei beiden Versuchstieren beobachtet werden.

Mit dieser Beobachtung stehen im Einklang: die Mitteilungen von Pohlisch und Panse[1], die nach Phanodormmißbrauch Gewöhnung, aber auch das Auftreten von Suchterscheinungen beobachten konnten, ferner die von Bürger[15], Mosbacher[15] und Langelüddecke[17] mitgeteilten Phanodormdelirien und weitere von F. Kraus[2] veröffentlichte Fälle chronischen Phanodormmißbrauchs.

Im Gegensatz dazu hatte N. B. Eddy[8] nach mehrwöchentlichen Gaben von Phanodorm an Katzen keine Gewöhnung wahrnehmen können, Impens[9] konnte an Hunden, Katzen und Kaninchen eine große Toleranzbreite und niemals Nachwirkungen und Kumulation beobachten. G. Herrmann[10] hat monatelang kleine Dosen von 0,4—0,6 g an Menschen verabreicht und fand, daß die Gewöhnung an Phanodorm nur sehr gering ist. In gleicher Richtung liegen die klinischen Erfahrungen von Isaac-Krieger[11], Wolfsohn[12] und Pfannmüller[13]. Auch Fretwurst[3] und Mitarbeiter fanden, daß „in den vereinzelten Fällen einer längeren Zufuhr nichts auf Kumulationserscheinungen oder eine Gewöhnungsgefahr hindeutete".

Ob längerer Gebrauch von Phanodorm Sucht und dementsprechend nach der Entziehung Abstinenzerscheinungen hervorruft, ist von diesen Autoren nicht geprüft worden.

Die für echte Suchtmittel, wie Morphin, so charakteristischen Unruheerscheinungen und Unlustgefühle als Ausdruck eines erneuten Verlangens nach dem entzogenen Mittel waren bei beiden mit Phanodorm behandelten Tieren nach der Entziehung nicht zu beobachten. Mangelnde Freßlust der Tiere nach der Entziehung und das am zweiten und dritten Abstinenztage häufig beobachtete Gähnen können nur schwerlich als echte Abstinenzsymptome gedeutet werden.

Daß die am 6.—8. Tage nach der Entziehung entstandene beidseitige, tiefe Hornhauttrübung mit der plötzlichen Entziehung in einem ursächlichen Zusammenhang stand, ist kaum anzunehmen, da es sich bei dem Hunde um ein relativ altes Tier handelte und das Vorkommen von Hornhauttrübungen bei alten Hunden nichts Außergewöhnliches ist.

Zu Beginn des chronischen Versuchs bewirkten die Phanodormgaben auffälligerweise nur deutliche Vergiftungserscheinungen, aber keinen Schlaf. Die Gesamtausscheidung war zu Anfang des chronischen Versuchs fast 50 % geringer als während der übrigen Versuchswochen; vielleicht konnte der Organismus anfangs besser und zu tieferen Oxydationsstufen abbauen.

Dem Auftreten der Gewöhnung ging kein verstärkter Abbau parallel. Die Ausscheidung blieb nach den beiden ersten Wochen konstant.

Der in den Ätherextrakten gefundene Abbaukörper, den auch Mann-Tiechler[14] aus dem Harn eines mit Phanodorm behandelten Kaninchens isolieren konnte, war von Fretwurst, Halberkann und Reiche[3] als die im Organismus ungiftige und unwirksame Cyclohexenonyl-barbitursäure beschrieben worden. Die von den Autoren in 10tägigen Untersuchungen an Menschen gefundene Gesamtausscheidung lag zwischen 17 und 21% und somit in der gleichen Größenordnung wie die von mir bei Tieren gefundenen Werte.

Für **Noctal** ist chronischer Mißbrauch, der zur Sucht führte, unbekannt. Bei den Fällen, in denen über längere Zeit hin Noctal genommen wurde, handelte es sich um Verbrauch mehrerer Schlafmittel nebeneinander.

Bei Menschen konnten Ramlow und Ratz[19] sowie Breithaupt und zahlreiche andere nach langdauernden Gaben von Noctal keine und nur geringe Gewöhnung wahrnehmen. Zu diesen Ergebnissen stehen meine Beobachtungen an Hunden in deutlichem Gegensatz.

In ungewöhnlich hohem Grade und auffallend schnell kam es bei Noctal zur Gewöhnung. Die auch von Marthe Vogt[21] beobachtete besonders starke Reflexerregbarkeit und Krampfbereitschaft traten jedesmal nach Dosissteigerungen verstärkt in Erscheinung und können demnach als Vergiftungssymptome gedeutet werden. Das rasche Schwinden dieser Übererregbarkeit bei konstanten Dosen und unveränderten Abbauverhältnissen spricht für eine Gewöhnung des Nervensystems an das Schlafmittel. Lange bevor die Ausscheidung eine Änderung erkennen ließ, war hochgradige Gewöhnung aufgetreten. Diese hängt demnach nicht mit einem stärkeren Schlafmittelabbau zusammen.

Die von mir beobachtete mengenmäßige Ausscheidung des Noctals und seines schon von Halberkann und Reiche[22] beschriebenen und von Boedecker und Ludwig[8] im Tierversuch als unwirksam und ungiftig erkannten Abbaukörpers, der Acetonyl-isopropyl-barbitursäure, stimmt mit den Ergebnissen der letztgenannten Autoren überein. Ebenso wie Halberkann und Reiche[22] hatten sich Wottschall und Wheeler-Hill[24] zur mengenmäßigen Bestimmung des unverändert ausgeschiedenen Noctals der indirekten Methode des Bromnachweises bedient. Die Ergebnisse beider Untersucher stimmen untereinander und auch mit den in dieser Arbeit gewonnenen überein.

Während der zweiten Hälfte des Versuchs sank die Schlafmittelausscheidung. Da der Hund gesund war und keine Zeichen einer Kumulation bot, muß angenommen werden, daß der Organismus imstande war, das Schlafmittel in stärkerem Maße zu niederen, nicht erfaßbaren Oxydationsstufen abzubauen.

Auf welche Weise der Hauptanteil (etwa 80%) des Phanodorms und des Noctals abgebaut wird, ist unbekannt.

Die Tatsache, daß beide Noctalhunde sich im Gegensatz zu den ebenfalls erkrankten Phanodormhunden von einer Darminfektion nicht erholen konnten, läßt an eine Resistenzverminderung des Organismus durch das Noctal denken. Ver-

größert mag diese noch werden durch die während einer Erkrankung sicher zu erwartende Störung der Ausscheidung, der eine erhöhte Bromretention parallel gehen würde.

Im Zusammenhang mit der schweren Erkrankung beider Noctalhunde mag die Mitteilung von Harald G. O. Holck und Paul R. Cannon[25] an Bedeutung gewinnen, wonach narkotisch unwirksame, subcutane Injektionen von Noctal an Ratten in der Leber ausgedehnte Verfettungen verursachten und Tod innerhalb weniger Tage herbeiführten.

Noctalhund 5 wurde wegen schwerer Erkrankung in einem Zustand abgesetzt, in dem eine Verschlimmerung durch den Entzug eines Suchtmittels besonders hätte in Erscheinung treten müssen. Der Zustand des Hundes verschlimmerte sich jedoch trotz der Entziehung nicht.

Weder nach Phanodorm noch Noctal wurden Abstinenzerscheinungen beobachtet. Da diese jedoch geradezu ein Kriterium für ein Suchtmittel sind und nach Entziehung somatischer Suchtmittel nie ausbleiben (wie dies neuerdings z. B. auch von E. G. Stanton[26] nach Dilaudid an Ratten beobachtet wurde), können beide Schlafmittel auf Grund der Untersuchungsergebnisse an Hunden als Suchtmittel nicht bezeichnet werden.

Zusammenfassung.

In chronischen Versuchen an Hunden wurde geprüft, ob langdauernde Gaben von Phanodorm oder Noctal Gewöhnung, Sucht und Abstinenzerscheinungen hervorrufen und ob eintretende Gewöhnung mit der Abbaugeschwindigkeit im Organismus zusammenhängt.

I. Phanodorm. Langdauernde Gaben von Phanodorm erzeugten Gewöhnung. Nur durch abgestufte Erhöhung der täglichen Dosis um insgesamt etwa 50% der Anfangsdosis war eine konstante Tagesschlafdauer von etwa 6—7 Stunden zu erzielen.

Plötzliche Entziehung hatte keine Abstinenzerscheinungen zur Folge.

Zwischen Phanodorm und Phanodormcalcium war kein Wirkungsunterschied feststellbar.

Die relative Ausscheidung des Phanodorms blieb konstant und betrug etwa 18% der täglich eingegebenen Dosis. Nur 2—3% dieser war unverändert ausgeschiedenes Phanodorm, der Hauptteil mit etwa 15% ein Abbaukörper desselben, die Cyclo-hexenonyl-barbitursäure.

Die Ausscheidung erfolgte beim gewöhnten Tier schneller als beim nichtgewöhnten.

II. Noctal verursachte außerordentlich starke Gewöhnung. Dosiserhöhungen hatten stets nur in den ersten Tagen einen hypnotischen Effekt zur Folge.

Abstinenzerscheinungen wurden nicht beobachtet. (Nach Absetzen des Noctals wegen Erkrankung lebten die Tiere noch 14 Tage.)

Im Laufe des Versuchs wurde Noctal verstärkt abgebaut. Dieser erhöhte Abbau ging der auftretenden Gewöhnung nicht parallel. Die

Gesamtausscheidung (unverändertes Noctal + Abbaukörper) sank von 27% zu Anfang des Versuchs bis auf etwa 10% der täglich eingegebenen Dosis zu Ende desselben. $^9/_{10}$ davon waren ein Abbaukörper des Noctals, der Rest entfiel auf unverändert ausgeschiedenes Noctal.

Das Brom des Noctals wurde fast völlig abgespalten und erschien als anorganisches Bromid im Harn.

Den Firmen E. Merck, Darmstadt und J. D. Riedel-E. de Haën, Berlin, welche die Untersuchungen der Schlafmittel finanziell ermöglichten, möchten wir auch an dieser Stelle danken.

Literatur.

[1] Pohlisch u. Panse: Schlafmittelmißbrauch. Leipzig, Thieme, 1934. — [2] Kraus, F.: Allg. Z. f. Psychiatr. **101**, 74 (1933). — [3] Fretwurst, Halberkann u. Reiche: Münch. med. Wschr. **1932**, S. 1429. — [4] Leipert u. Watzlawek: Hoppe-Seyler, Z. f. physiol. Chem. **108**, 226. — [5] Oettel, Heinz: Dtsch. med. Wschr. **1936**, S. 1457; Arch. Pharm. **1936**. — [6] Koppanyi: J. amer. pharmac. Assoc. **23**, 1074 (1934). — [7] Zwikker: Pharmak. Weeckbl. **68**, 975; **69**, 1178 (1931). — [8] Eddy, N. B.: J. Pharmacol. **37**, 261 (1929). — [9] Impens: Med. Klin. **1925**, S. 670. — [10] Herrmann, G.: Ebenda **1928**, S. 103. — [11] Krieger, Isaac: Ebenda **1925**, S. 671. — [12] Wolfsohn: Dtsch. med. Wschr. **1929**, S. 1837. — [13] Pfannmüller: Münch. med. Wschr. **1925**, S. 1969. — [14] Mann-Tiechler: Diss. Erlangen, 1932, „Über das Schicksal des Phanodorms im tierischen Organismus". — [15] Bürger: Münch. Psych. **72**, S. 293. — [16] Mosbacher: Psych. neurol. Wschr. **1932**, S. 15. — [17] Langelüddecke: Dtsch. Wschr. **1932**, S. 813. — [18] Boedecker u. Ludwig: Klin. Wschr. **1924**, S. 2053. — [19] Ramlow u. Ratz: Dtsch. med. Wschr. **1925**, S. 153. — [20] Breithaupt: Münch. med. Wschr. **1929**, S. 375. — [21] Vogt, Marthe: Naunyn-Schmiedebergs Arch. **152**, 341. — [22] Halberkann u. Reiche: Münch. med. Wschr. **1927**, S. 1450. — [23] Boedecker u. Ludwig: Naunyn-Schmiedebergs Arch. **139**, 353. — [24] Wottschall u. Wheeler-Hill: Dtsch. med. Wschr. **1928**, S. 140. — [25] Holck, Harald G. O. u. Paul R. Cannon: J. Pharmakol. **57**, 289 (1936). — [26] Stanton, E. G.: Ebenda **56**, 252.

INHALT

Seite

Holtz, P. und **Heise, R.,** Über Histaminbildung im Organismus. Mit 9 Textabbildungen 377

Rietschel, Hans Georg, Zur Pharmakologie des Hordenins. Mit 9 Textabbildungen 387

Dirner, Z., Über die Resorption und Elimination der Tropeine. Mit 3 Textabbildungen 409

Wels, P., Verfahren für kolorimetrische Reihenbestimmungen mit Redoxindikatoren unter Sauerstoffausschluß. Mit 2 Textabbildungen . 428

Kämmerling, Ilse, Untersuchungen über die reduzierende Eigenschaft des ultraviolettbestrahlten Eiweißes. Mit 4 Textabbildungen . . 434

Garan, Reschad, Über die Kumulation und Elimination des genuinen Purpurea-Glykosides A. Mit 1 Textabbildung 444

Keeser, Ed., Über die Verteilung der Diäthylbarbitursäure im Gehirn . . 449

Hecksteden, Wilhelm, Experimentelle Beiträge über Anwendung der Evipan-Natriumnarkose nach Vergiftung mit Grünkreuzkampfstoff. 451

Dieckhoff, Josef und **Schulze, Ernst,** Hypophysenvorderlappen, Schilddrüse und Nebennierenrinde bei experimenteller Diphtherieintoxikation. Mit 8 Textabbildungen 462

Holtz, P. und **Wöllpert, K.,** Versuche zum Nachweis und zur quantitativen Bestimmung des Corpus luteum-Hormons. Mit 3 Textabbildungen 475

Geßner, Otto, Schulze, Erhart und **Kirchner, Hilde,** Zur Pharmakologie einiger Triazoliumverbindungen 482

Neuburger, Fritz und **Scholl, Rudolf,** Über die Wirkung von parenteral verabreichtem Acetylcholin auf quergestreifte Muskeln, Gelenke und Knochen. I. Mit 3 Textabbildungen 492

Krautwald, A. und **Oettel, H.,** Wirkung und Verhalten von Veronal und Luminal bei chronischer Zufuhr. Mit 3 Textabbildungen 498

Krautwald, A., Wirkung und Verhalten von Phanodorm und Noctal bei chronischer Zufuhr. Mit 2 Textabbildungen 513

Wrede, Fritz und **Swane, W.,** Über das Violacein, den violetten Farbstoff des Bacillus violaceus. II. Mit 4 Textabbildungen 532

Unna, Klaus und **Walterskirchen, Leopold,** Einfluß von Pituitrin auf die Wirkung einiger Diuretika. Mit 7 Textabbildungen 539

Rietschel, Hans-Georg, Über die Wertbestimmung von Cardiazollösungen 549

Junkmann, K., Studien über die Wirkung substituierter Acetamide. Mit 2 Textabbildungen 552

Vollmer, Hubert und **Hindemith, Helmut,** Untersuchungen über die diuretische Wirkung von Ononis spinosa L. und Equisetum arvense L. an Kaninchen und Mäusen 565

Vollmer, Hubert und **Weidlich, Rudolf,** Untersuchungen über die diuretische Wirkung der Fructus juniperi, Radix levistici, Radix liquiritiae und Herba violae tricoloris an Kaninchen und Mäusen 574

Vollmer, Hubert, Untersuchungen über die diuretische Wirkung der Folia betulae an Kaninchen und Mäusen. Vergleich mit anderen Drogen. Mit 2 Textabbildungen 584

Vollmer, Hubert und **Hübner, Kurt,** Untersuchungen über die diuretische Wirkung der Fructus juniperi, Radix levistici, Radix ononidis, Folia betulae, Radix liquiritiae und Herba equiseti an Ratten. Mit 1 Textabbildung 592

Keeser, E. und **Oelkers, H. A.,** Über die Geschwindigkeit der Oxydation von Äthylalkohol bei Gewöhnung 606

Dennig, H., Becker-Freyseng, H., Krause, E. und **Albath, W.,** Steigerung körperlicher Arbeit durch künstliche Alkalose 611

Krause, E., Becker-Freyseng, H. und **Gilbricht, G.,** Leistungssteigerung durch diätetisch erzielte Alkalose 617

Haffner, F., Über akute Allgemeinwirkungen von Dämpfen ätherischer Öle 621

Handbuch der experimentellen Pharmakologie

Begründet von A. Heffter

Ergänzungswerk

Herausgegeben von

W. Heubner und **J. Schüller**

Prof. d. Pharmakologie a. d. Universität Berlin — Prof. d. Pharmakologie a. d. Universität Köln

Soeben erschien:

Vierter Band

General Pharmacology

By **A. J. Clark,** Edinburgh

With 79 Figures. VI, 228 pages. 1937. RM 24.—

Inhaltsübersicht: **Introduction. — Methods of General Pharmacology. — The Cell as a Physico-chemical System. — General Characteristics of the Cell-Drug-System. — Reactions between Drugs and Active Proteins. — The Action of Drugs on Catalysts and Enzymes. — Action of Heavy Metals on Enzymes in vitro and in vivo. — Action of Various Enzyme Poisons in vitro and in vivo. — Concentration-Action Relations I. — Concentration-Action Relations II. — Quantitative Pharmacology an the Theory of Humoral Transmission. — Kinetics of Drug Action. — The Rate of Action of Drugs on Cells. — Time-Concentration Curves. — Individual Variation of Response to Drugs. — Relation between Various Types of Curves Expressing Response of Cells to Drugs. — Special Problems Relating to Variation of Populations. — Quantitative Aspects of Drug Antagonism and of Drug Synergism. — Qualitative Aspects of Drug Antagonism. — Alternative Theories of Drug Action. — Quantitative Aspects of Chemotherapy. — Conclusion. — Index of Authors. — Index of Subjects.**

Früher erschien:

Erster Band. Enthaltend die Beiträge von H. H. Meyer, Wien, und L. Lendle, Leipzig. Mit 37 Abbildungen. VI, 265 Seiten. 1935. RM 32.—

Zweiter Band. Narkotica der Fettreihe. Von Professor Dr. M. Kochmann, Halle. Mit 29 Abbildungen. III, 283 Seiten. 1936. RM 36.—

Dritter Band. Enthaltend Beiträge von F. Holtz, Berlin, Ed. Keeser, Hamburg, H.-A. Oelkers, Hamburg, W. F. von Oettingen, Wilmington, O. Schaumann, Frankfurt a. M.-Höchst., H. Staub, Basel. Mit 27 Abb. V, 276 Seiten. 1937. RM 36.—

Hauptwerk

Erster Band. Mit 127 Textabbildungen und 2 farbigen Tafeln. III, 1296 Seiten. 1923. RM 75.60

Zweiter Band, Erste Hälfte. Mit 98 Textabbildungen. 598 Seiten. 1920. Unveränderter Neudruck 1930. RM 52.20

Zweite Hälfte. Mit 184 zum Teil farbigen Textabbild. 1376 Seiten. 1924. RM 78.30

Dritter Band, Erster Teil. Mit 62 Abbildungen. VIII, 619 Seiten. 1927. RM 51.30

Zweiter Teil. Mit 66 Abbildungen. VIII, 882 Seiten. 1934. RM 96.—

Dritter Teil. Mit 87 zum Teil farbigen Abbildungen. X, 686 Seiten. 1934. RM 78.—

Vierter Teil. Mit 14 Abbildungen. VI, 542 Seiten. 1935. RM 64.—

Von dem umfangreichen Band über die Pharmakologie der anorganischen Stoffe, insbesondere der Metalle, liegen bisher vier Teile vor. **Als Schlußteil erscheint Anfang nächsten Jahres der fünfte Teil, der Quecksilber, Aluminium, Beryllium und Uran behandeln wird. Er wird auch das ausführliche Namen- und Sachverzeichnis für das gesamte Handbuch enthalten.**

VERLAG VON JULIUS SPRINGER IN BERLIN

Druck von Friedr. Vieweg & Sohn A. G., Braunschweig

Printed in Germany

Lebenslauf.

Am 5. Mai 1910 bin ich in Breslau geboren. Das Gymnasium besuchte ich in Cosel O/S und später in Glogau, wo ich Ostern 1929 das Abiturium bestand. Am 21. Februar 1935 legte ich in Berlin nach einer Studienzeit von 11 Semestern die medizinische Staatsprüfung ab. Während meines Praktischen Jahres war ich zuerst an der II. Inneren Abteilung des Robert-Koch-Krankenhauses zu Berlin und später am Pharmakologischen Institut der Universität Berlin tätig. An diesem Institut arbeitete ich nach meiner Approbation am 21. Februar 1936 zunächst als Volontär; am 1. Oktober 1936 wurde ich an demselben Institut Assistent.